

重症妊娠高血圧腎症における新たな降圧指針作成の可能性 ～胎児臍帯動脈血流速度波形からのアプローチ～

上林大岳, 西島浩二, 打波郁子, 山本真, 佐藤久美子,
高橋仁, 折坂誠, 黒川哲司, 吉田好雄
福井大学医学部医学科産科婦人科学教室

Fetal Umbilical Artery Doppler Velocimetry as a Possible Index of Antihypertensive Therapy in Severe Preeclampsia

KAMIBAYASHI, Daigaku, NISHIJIMA, Koji, UCHINAMI, Ikuko, YAMAMOTO, Makoto, SATO, Kumiko,
TAKAHASHI, Jin, ORISAKA, Makoto, KUROKAWA, Tetsuji, YOSHIDA, Yoshio
Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Abstract :

Although antihypertensive therapy is recommended for management of hypertension in pregnant women, the criteria for initiation and maintenance of treatment have not been established. We report a case involving a 38-year-old pregnant woman with severe hypertension and proteinuria who was referred to our facility at 23 weeks 0 days of gestation. Ultrasonographic monitoring of fetal well-being showed that fluctuations in the maternal blood pressure (BP) were rapidly reflected by the results of fetal umbilical artery Doppler velocimetry, e.g., the fetal diastolic umbilical artery flow normalized when the patient's BP decreased to 150/88 mmHg, but disappeared when the BP further decreased to 120/80 mmHg. Thus, the patient's hydralazine dose was adjusted according to fetal ultrasound findings. When the patient subsequently showed no response to hydralazine administration, which was reflected by the persistent absence of the diastolic component of umbilical artery flow in Doppler velocimetry, emergency Caesarean section was performed at 23 weeks 6 days of gestation, and both the mother and infant showed good clinical outcomes. Our case thus highlights the value of Doppler velocimetry in monitoring patient responsiveness to antihypertensive therapy.

和文要旨 :

妊娠中期に発症した重症妊娠高血圧腎症に対して降圧治療を行った際に、母体血圧の変動がダイレクトに胎児臍帯動脈血流速度波形に反映した症例を経験した。これらの変化は、胎児の健常性とも相関していた。本症例では、臍帯動脈血流を注意深くモニタリングすることによって、塩酸ヒドララジンの投与量を調整することが出来た。降圧治療を施行する際に胎児臍帯動脈血流の変化を注視することによって、重症妊娠高血圧腎症の各症例個別の至適血圧を維持し得る可能性がある。

Key Words : Fetal umbilical artery Doppler velocimetry, Antihypertensive therapy, Severe preeclampsia, 重症妊娠高血圧腎症, 降圧治療, 胎児臍帯動脈血流速度波形

(Received 14 March, 2013 ; accepted 22 March, 2013)

【緒言】妊娠高血圧腎症の治療の目的は、脳症や脳出血などの脳血管障害および血圧の上昇に伴ううっ血性心不全の発症を予防することにある。しかしながら、急激な血圧低下は子宮・胎盤循環に危機的な影響を及ぼす可能性があるため、降圧剤の使用に際しては厳重な母体管理が求められる⁽¹⁻⁴⁾。重症妊娠高血圧腎症に対して降圧療法を施行した際に現れた胎児臍帯動脈血流速度波形の変化を振り返ることにより、臍帯動脈血流が妊娠高血圧腎症の至適血圧の指標となり得る可否かを検討した。

【症例】症例は38歳の1回経産婦である。既往歴・家族歴に特記すべきことはない。妊娠23週0日に頭痛と全身倦怠感を自覚し、前医を受診したところ、高血圧(190/110mmHg)と高度の蛋白尿(8.2g/day)を指摘され、当院へ救急搬送となった。妊娠23週0日で児を娩出する

ことのリスクを考慮し、可能な限り妊娠を継続する方針とした^(1,2)。ただちに塩酸ヒドラルジン0.8g/H(アプレゾリン注[®];ノバルティスファーマ株式会社)と硫酸マグネシウム1.0g/H(静注用マグネゾール[®];東亜薬品工業)の併用療法が開始された。母体血圧が150/88mmHg^(注1)に低下した時点では胎児臍帯動脈血流速度波形^(注2)に異常所見を認めなかった(図1)。胎動は良好で、fetal biophysical profile scoring^(注3)も正常であった⁽⁵⁾。しかしながら、血圧がさらに下降し120/80mmHgになると、臍帯動脈血流に拡張期の途絶の所見が出現した(図1)。この時患者は胎動の減少を感じていた。塩酸ヒドラルジンの投与を中止し、血圧が140/90mmHgに回復すると、観察された拡張期途絶の所見は消失し(図1)、胎動も活発になった。

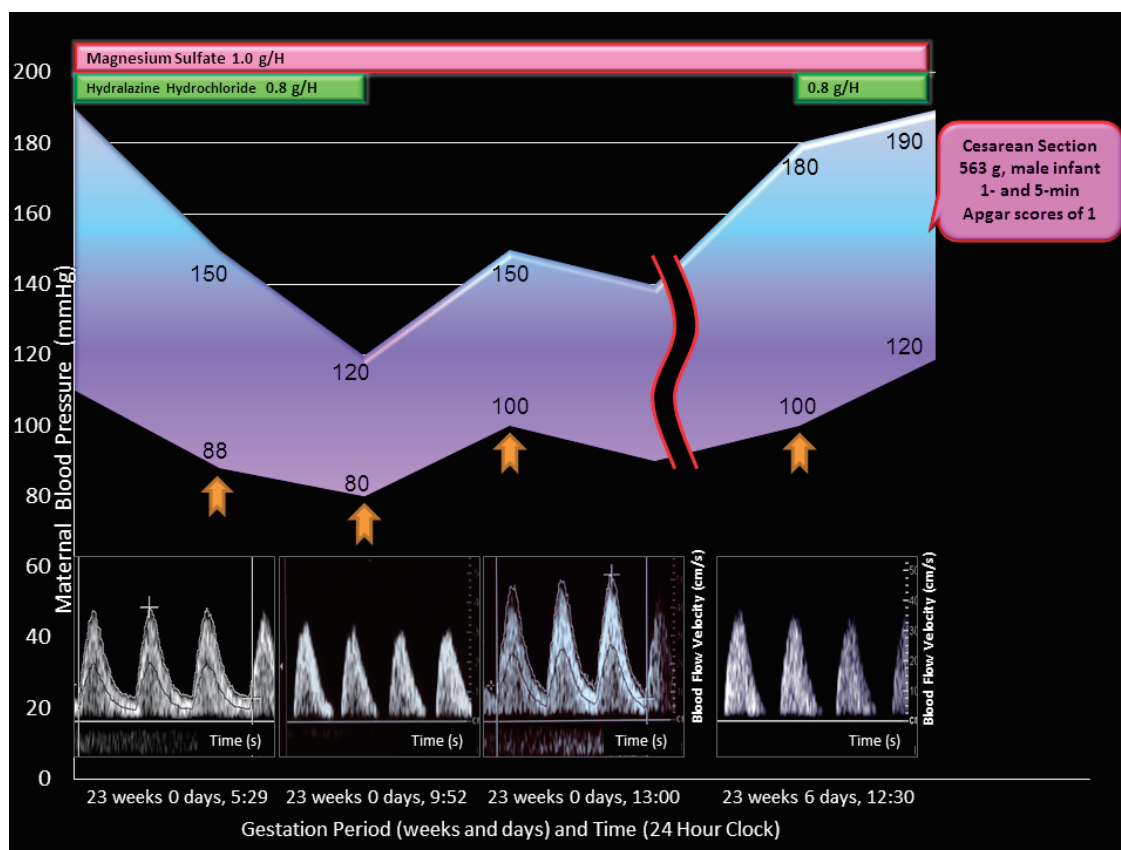


図1. 症例の臨床経過と胎児臍帯動脈血流速度波形の変化:患者血圧が120/80mmHgに下降した時に、胎児臍帯動脈血流に拡張期の途絶の所見が出現した。塩酸ヒドラルジンの投与を中止し、血圧が140/90mmHgに回復すると、拡張期途絶の所見は消失した。6日後に再び高血圧(180/100 mmHg)が出現してからは、臍帯動脈拡張期の血流は終始途絶した状態となった。この時には、母体血圧は塩酸ヒドラルジンの投与に反応しなくなっていた。緊急帝王切開術を施行し、出生体重563gの男児を帝王切分娩した。

その後、妊娠23週6日に、再び高血圧(180/100mmHg)が出現した。臍帯動脈拡張期の血流は終始途絶した状態となり、母体血圧は塩酸ヒドラルジンの投与に反応しなくなった。緊急帝王切開術を施行し、出生体重563gの男児をアプガースコア1/1(1分後/5分後)^(注4)で娩出した(図1)。母体の産褥経過は良好で、血圧と蛋白尿は速やかに改善し、術後14日目に軽快退院した。出生児も良好な経過をとり、生後5か月で退院となった。在宅酸素療法は、慢性閉塞性肺疾患の寛解に伴い、生後12か月で中止となった。生後24か月の幼児検診では正常な神経発達が認められた。

【考察】重症妊娠高血圧腎症における降圧目標は、収縮期血圧が140-155mmHg、拡張期血圧が90-105mmHgとされている^(1,2)。しかしながら、降圧目標を、収縮期血圧で30mmHg、拡張期血圧で15mmHgの血圧低下と定義している文献もある⁽⁶⁾。重症妊娠高血圧腎症における至適降圧レベルを決定するためには大規模なランダム化比較試験が必要であるが、倫理的な観点からその実施は難しい^(1,2,6)。本症例では、胎児臍帯動脈の拡張期血流を維持する為に140/90mmHgの母体血圧が必要であった。一方で、妊娠23週6日の高血圧再出現時には、母体血圧が180/100mmHgであったにもかかわらず臍帯血流を維持できなかった(図1)。重症妊娠高血圧腎症における至適血圧は一律なものではなく、各症例に応じて個別に柔軟に設定されるべきものであろう。

塩酸ヒドラルジンは、胎児血流に影響を与えることの少ない降圧剤である^(3,4,6)。ところが、子宮内環境が悪化している場合には、胎児は重要臓器の血流を維持するために血流を再分配^(注5)しているため、急激な血圧低下は胎児に危機的な影響を及ぼす可能性がある⁽³⁾。本症例では、母体血圧の変動が、ダイレクトに臍帯動脈血流速度波形に反映された(図1)。また、これらの変化は、胎児の健常性とも相関していた。それゆえ、臍帯動脈血流を注意深くモニタリング(6~8回/day)することによって、塩酸ヒドラルジンの投与量を調整することが出来た。早期発症の重症妊娠高血圧腎症に対して臍帯動脈血流計測を行うことにより、降圧治療に対する反応性と安全性を予測することが出来た。

超音波パルスドップラー法^(注6)による臍帯血流計測は、非侵襲的な胎児健常性の評価法である^(7,8)。臍帯動脈血

流における拡張期の途絶ないし逆流の出現は胎児機能不全^(注7)を示唆する所見とされる^(7,8)。本症例の経験から、臍帯動脈拡張期の血流途絶は、胎児機能不全の指標になるだけではなく、重症妊娠高血圧腎症の降圧指標にもなりうると思われた。即ち、子宮内環境の悪化を認めながら、それでも妊娠期間の延長を図りたい妊娠高血圧腎症に対して、胎盤循環を保ちながら母体合併症を予防するための降圧指標である。

【結論】一例のみの経験であるため、現段階では推測とせざるを得ないが、胎児臍帯動脈血流の変化を注視することによって、重症妊娠高血圧腎症の各症例個別の至適血圧を維持し得る可能性がある。今後も症例を重ねつつ検討を続けていきたい。

文献

1. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
2. Ghulmiyyah LM, Sibai BM. Gestational Hypertension-Preeclampsia and Eclampsia. In *Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence based Approach*, 5th ed, Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ (eds). Blackwell Publishing Ltd, 2007
3. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 955-60.
4. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, López JC; or the HYL treatment study. Severe hypertension in pregnancy: hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 157-62.
5. Baschat AA, Galan HL, Bhide A, Berg C, Kush ML, Oepkes D, Thilaganathan B, Gembruch U, Harman CR. Doppler and biophysical assessment in growth restricted fetuses: distribution of test results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27: 41-7.
6. Moodley J, Gouws E. A comparative study of the use of epoprostenol and dihydralazine in severe hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 727-30.
7. Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of

severely abnormal umbilical artery doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 434-8.

8. Gruslin A, Lemyre B. Pre-eclampsia: fetal assessment and neonatal outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25: 491-507.

注釈

1. 血圧の測定は水銀血圧計を用いたコロトコフ法により行われた。
2. 臍帯動脈血血流計測を含む全ての胎児超音波検査は、GEヘルスケア・ジャパン株式会社製の VolusonE8®を用いて行われた。
3. Fetal biophysical profile scoring とは、Manning らによって提唱された胎児健全性の評価法である。超音波検査を用いた①胎児の呼吸様運動、②胎動、③筋緊張、④羊水量の観察に、⑤胎児心拍数の変動を加えた5つの項目から胎児の状態を評価する。それぞれの観察項目ごとに、正常であれば2点、異常であれば0点として合計し、合計が8点以上あれば問題がないと判断する。ただし、羊水量は独立した有意な項目として扱われ、他のスコアが正常であっても羊水量の減少を認める場合には、より詳細な検査が必要となる。
4. アプガースコアは、今日最も普及している新生児仮死の評価法で、その他のあらゆる新生児の評価法の基本的なデータになるものである。評価項目には、呼吸および循環系の指標になる心拍数、呼吸状態、皮膚色と、中枢神経系の指標となる筋緊張、刺激に対する反応とが含まれている。1952年に米国の麻酔学者である Virginia Apgar が新生児の分娩後の状態の評価法として提唱したもので、通常、児娩出の1分後と5分後に採点される。1分後のアプガースコアからは、早急な蘇生や保育器管理など、その後の特別な処置の必要性を判断することができる。
5. 慢性低酸素状態下の胎児は、大脳や心臓、副腎といった生命維持に関与する重要臓器の血流が増加し、腎臓や消化管、骨格筋などの血流が減少する。これが、いわゆる胎児血流再分配である。
6. ある周波数の音波を物体に当てると、ある時間で超音波が反射して戻ってくる。その物体が動いていると、反射波はその物体の速度と方向で周波数が変化する（ドップラー効果）。超音波パルスドップラー法は、この原理を利用し、主に血管内の血球成分に一定間隔で超音波を発射し（パルス）、送信

波と反射してきた受信波の周波数の変化から、血流の速度と方向を計算して画像表示するものである。パルスドップラー法では、描写された血管のある部分における血流速度の変化を時間軸上に表示している。

7. 臍帯動脈血流における拡張期の途絶ないし逆流の出現は、胎児機能不全を示唆する重要な所見であることが明らかとなっている。Zelop らは、妊娠24週以降に拡張期血流の途絶ないし逆流を認めた56例の転帰を後方視的に検討し、拡張期血流の途絶あるいは逆流を認めた症例の周産期死亡率は42.7%であったと報告している。本報告は、臍帯動脈血流計測に新たな意義を見出したものと考えている。